

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-147230

(43)Date of publication of application : 29.05.2001

(51)Int.CI. G01N 33/543  
C12M 1/34  
G01N 33/53  
G01N 33/566

(21)Application number : 11-329945 (71)Applicant : HITACHI SOFTWARE ENG CO LTD

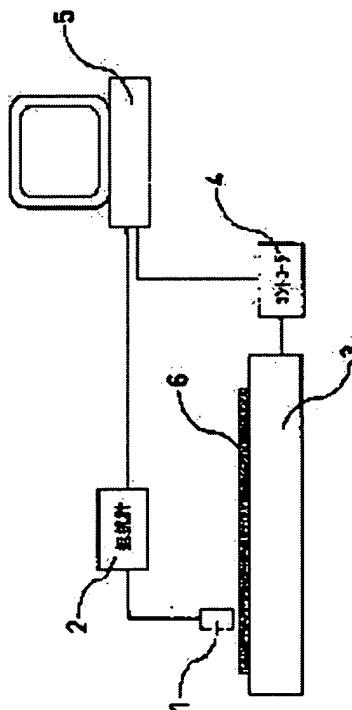
(22)Date of filing : 19.11.1999 (72)Inventor : YAMAMOTO KENJI  
TACHIBANA MITSUHIRO  
MIZUNO KATSUYA

## (54) BIOCHIP READING APPARATUS END LABELLED REAGENT

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a biochip reading apparatus capable of reading a biochip by inexpensive apparatus constitution having sensitivity higher than that of a method using fluorescence.

**SOLUTION:** An inexpensive high performance biochip reading apparatus is constituted of an XY stage 3 receiving a biochip 6 and performing two-dimensional scanning, a controller 4 thereof, a magnetic sensor 1 for reading the intensity of a magnetic field, a resistance meter 2 and a signal processing computer 5. In this apparatus, a magnetic sensor and a disk driving mechanism used in a hard disk driver generally are employed without using an expensive laser and an optical system.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 07.06.2002

This Page Blank (uspto)

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 31.05.2005

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2005-12220

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 29.06.2005

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

This Page Blank (usptc)

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-147230  
(P2001-147230A)

(43)公開日 平成13年5月29日(2001.5.29)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
G 0 1 N 33/543	5 4 1	G 0 1 N 33/543	5 4 1 A 4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/34		C 1 2 M 1/34	Z
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	M
33/566		33/566	

審査請求 未請求 請求項の数3 O.L (全5頁)

(21)出願番号 特願平11-329945

(22)出願日 平成11年11月19日(1999.11.19)

(71)出願人 000233055  
日立ソフトウェアエンジニアリング株式会  
社

神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地

(72)発明者 山本 顯次  
神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地  
日立ソフトウェアエンジニアリング株式会  
社内(74)代理人 100091096  
弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

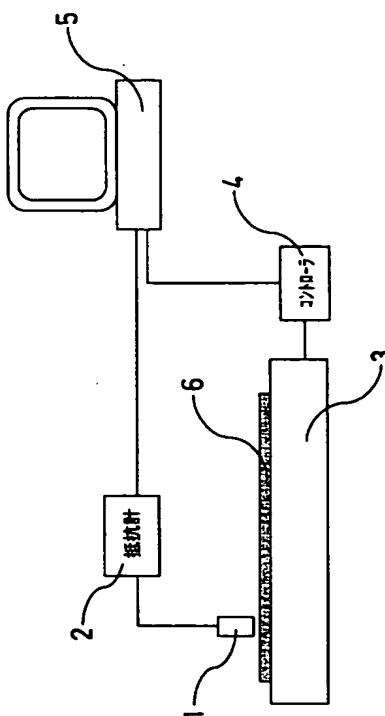
(54)【発明の名称】 バイオチップ読取装置及び標識試薬

(57)【要約】

【課題】 荧光を用いた方法より高感度で、かつ、安価な装置構成でバイオチップを読み取ることができるバイオチップ読取装置を提供すること。

【解決手段】 バイオチップ6を乗せ2次元に走査するためのXYステージ3、及びそのコントローラ4と、磁界の強さを読み取るための磁気センサ1、及び抵抗計2と信号処理用のコンピュータ5で構成する。これにより、高価なレーザ及び光学系を用いず、ハードディスクドライブ等で一般的に使用されている磁気センサ及びディスク駆動機構を採用して高性能で安価なバイオチップ読取装置を構成することが可能となる。

BEST AVAILABLE COPY



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 平面上の磁界の強さを読み取る磁気センサと、該磁気センサをバイオチップに対して相対的に2次元走査する走査手段と、を備えることを特徴とするバイオチップ読み取装置。

【請求項2】 前記走査手段は、前記バイオチップを回転させ、前記磁気センサを前記回転の方向に直交する方向に1軸走査することを特徴とする請求項1記載のバイオチップ読み取装置。

【請求項3】 生体物質に標識する強磁性物質を有することを特徴とする標識試薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、特定の生体物質と結合する物質をスポット配列したバイオチップにおいて結合が起こったスポットを検出するバイオチップ読み取装置、及び、該バイオチップ読み取装置で読み取るバイオチップを作成するのに好適な標識試薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、生体内の分子を同定、分画するために、特に目的DNAの検出、あるいは遺伝子DNAの有無の検出などのために、既知の配列を持つ核酸、タンパク質をプローブとして、プローブに検体となる核酸、タンパク質などをハイブリダイズさせる方法が多く用いられている。バイオチップは核酸、タンパク質などのプローブを高密度に集積してスポットし、目的DNAの検出、あるいは遺伝子DNAの有無の検出などを効率良く行うためのものである。

【0003】 図6は、従来のバイオチップ読み取装置の構成を例示する図である。現在、ハイブリダイズしたスポットの検出方法として蛍光読み取による方法が一般的に使われている。検体となる核酸、タンパク質などを蛍光物質で標識し、バイオチップ上にスポットされたプローブとハイブリダイゼーションを行う。この検体がハイブリダイズしたスポットに、励起光源としてレーザ15を用い、励起光16をダイクロイックミラー17で反射し、集光レンズ18を介して照射する。検体に標識されている蛍光物質がこの励起光を受けて励起され、発する蛍光は集光レンズ18で集光される。集光された蛍光はダイクロイックミラー17を透過し光干渉フィルタ19で蛍光成分のみを選択的に透過することでノイズとなる光成分をカットし、光電子増倍管20に導かれる。光電子増倍管20はポイントセンサであるので、試料をX及びY方向にコントローラ4によって走査し、読み取ったデータを画像としてコンピュータ5に取得する。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来の蛍光を用いた方法では、読み取りのために高価なレーザ15及び光学系が必要であり、装置のコストが高くなるという問題があった。さらに、蛍光物質を標識して検出

を行う場合、蛍光物質から発せられる蛍光強度が微弱であり、また、蛍光波長が励起波長からそれほど離れていないため光電子増倍管20の前の光干渉フィルタ19で励起光を完全にカットすることができず、高感度な検出を行うことができなかった。

【0005】 本発明は、上記問題点に鑑み、蛍光を用いた方法より高感度で、かつ、安価な装置構成でバイオチップを読み取ることができるバイオチップ読み取装置、及び、該バイオチップ読み取装置で読み取るバイオチップを作成するのに好適な標識試薬を提供することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明のバイオチップ読み取装置は、平面上の磁界の強さを読み取る磁気センサと、該磁気センサをバイオチップに対して相対的に2次元走査する走査手段と、を備えるものである。

【0007】 また、前記走査手段は、前記バイオチップを回転させ、前記磁気センサを前記回転の方向に直交する方向に1軸走査することで、汎用のハードディスクドライブのディスク読み取機構を用いることができる。さらに、本発明の標識試薬は、生体物質に標識する強磁性物質を有するものである。

## 【0008】

【発明の実施の形態】 以下、添付図面を参照しながら本発明の好適な実施の形態について詳細に説明する。図1は、本発明の一実施の形態によるバイオチップ読み取装置の構成を示す図である。本実施の形態のバイオチップ読み取装置は、バイオチップ6を乗せ2次元に走査するためのXYステージ3、及びそのコントローラ4と、磁界の強さを読み取るための磁気センサ1、及び抵抗計2と信号処理用のコンピュータ5で構成する。

【0009】 磁気の強さを読み取るための磁気センサ1には現在、高密度ハードディスクドライブの磁気ヘッドで用いられているGMR (Giant Magneto Resistance: 巨大磁気抵抗) 素子を用いる。このGMR素子は磁界の変化を電気抵抗値の変化として取り出すことができる。よって、抵抗計2を介し、磁界の強さを信号化し、信号処理用のコンピュータ5に取り込む。

【0010】 図2は、検体への標識方法を説明する図である。本実施の形態では生体物質である検体としてDNAを用い、このDNAに磁化する物質、すなわち、強磁性物質を標識する。本実施の形態ではポリスチレンの中に、強磁性物質としてハードディスク等の磁気記録媒体に使用される磁性酸化鉄の微粒子磁性体を封入した磁化ビーズ7を使用する。この磁性酸化鉄を混ぜ込むことで封入したポリスチレンを滴下させながら固めることによりビーズ状(球形)に形成し、表面にストレプトアビジン8をコーティングする。磁化ビーズ7の大きさは通常1μmから5μmの範囲であり、好ましくは1μmである。一方、検体DNA10をビオチン9で標識してお

き、ストレプトアビシン8とビオチン9の特異的な結合を用いて検体DNA10に磁化ビーズ7の標識を行う。

【0011】図3は、バイオチップの処理方法を説明する図である。この標識された検体DNA10を図3(a)に示すようにプローブDNA11をスポットしたバイオチップ6と反応させる。すると図3(b)に示すようにバイオチップ6上の各スポットの内、検体DNA10と相補となる塩基配列を持つスポットに検体DNA10はハイブリダイズする。このハイブリダイゼーション後のバイオチップ6を図3(c)に示すように、磁石12を配した磁界内に置き、磁化ビーズ7を磁化する。本実施の形態で用いる微粒子磁性体の保磁力は320kAT/m(4000エルステッド)程度であるため、その約3倍の磁界を加えることで磁化を行う。

【0012】図4は、磁化処理されたバイオチップ6を図1に示すバイオチップ読取装置で読み取った結果の例を示す図である。図4では各スポットの磁界の強さをグレースケールの階調に置き換えて表示している。色が黒に近づく程、磁界が強いことを表し、ハイブリダイズした検体DNAが多いことを示す。

【0013】また、本実施の形態の装置で用いるGMR素子は0~400エルステッドの磁界範囲で約30%の抵抗変化が得られるものを用いており、検出感度が非常に高いので、磁化ビーズ1個の検出が可能である。つまり、DNA1分子検出が可能である。

【0014】図5は、他の実施の形態によるバイオチップ読取装置の構成を示す図である。読取の原理は図1のバイオチップ読取装置と同一であるがバイオチップを円盤形状にし、走査方法として円盤状バイオチップ13を回転、磁気センサ1を一軸方向に走査させて読取を行う。いわゆる通常のハードディスクドライブと同じ機構で読取を行う装置である。円盤状バイオチップ13を回転モータ14で回転させ、磁気センサ1を回転方向と直交するように走査するものである。これにより、汎用のハードディスクドライブと同じ機構を採用することができる。なお、本発明は上記実施の形態に限定されるものではない。

【0015】バイオチップ読取装置はハードディスクドライブではなく、フレキシブルディスクドライブの機構を採用してもよい。この場合には、フレキシブルディスクドライブにおけるディスクの装着離脱機構も利用して、バイオチップを装着離脱することができる。磁化は

磁石12で一括して行うのではなく、ハードディスクドライブ等の書込用磁気ヘッドを用いて磁化してもよい。

【0016】

【発明の効果】以上のように、本発明によれば、高価なレーザ及び光学系を用いず、ハードディスクドライブ等で一般的に使用されている磁気センサ及びディスク駆動機構を採用して高性能で安価なバイオチップ読取装置を構成することが可能となる。また、磁気センサの感度は非常に高く、蛍光読み取り方式と比較して高感度の読み取りが可能となり、DNA1分子検出も可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施の形態によるバイオチップ読取装置の構成を示す図である。

【図2】検体への標識方法を説明する図である。

【図3】バイオチップの処理方法を説明する図である。

【図4】本実施の形態によるバイオチップを本実施の形態によるバイオチップ読取装置で読み取った結果の例を示す図である。

【図5】他の実施の形態によるバイオチップ読取装置の構成を示す図である。

【図6】従来のバイオチップ読取装置の構成を例示する図である。

【符号の説明】

1…磁気センサ

2…抵抗計

3…XYステージ

4…コントローラ

5…コンピュータ

6…バイオチップ

7…磁化ビーズ

8…ストレプトアビシン

9…ビオチン

10…検体DNA

11…プローブDNA

12…磁石

13…円盤状バイオチップ

14…回転モータ

15…レーザ

16…励起光

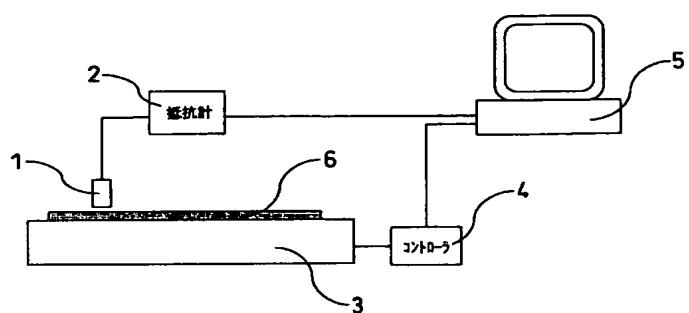
17…ダイクロイックミラー

18…集光レンズ

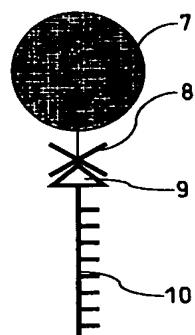
19…光干渉フィルタ

20…光電子増倍管

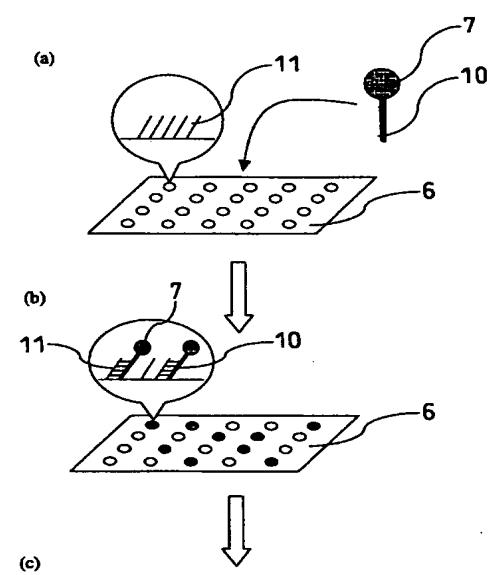
【図1】



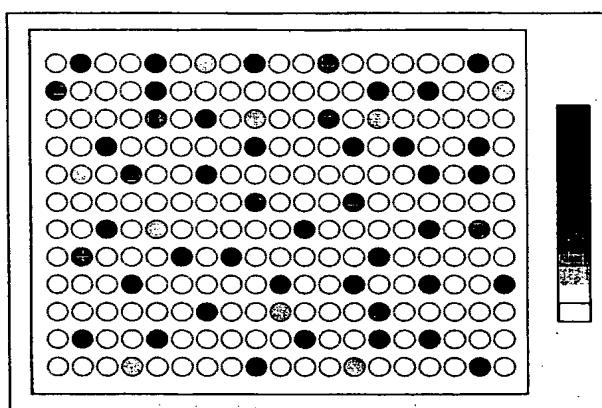
【図2】



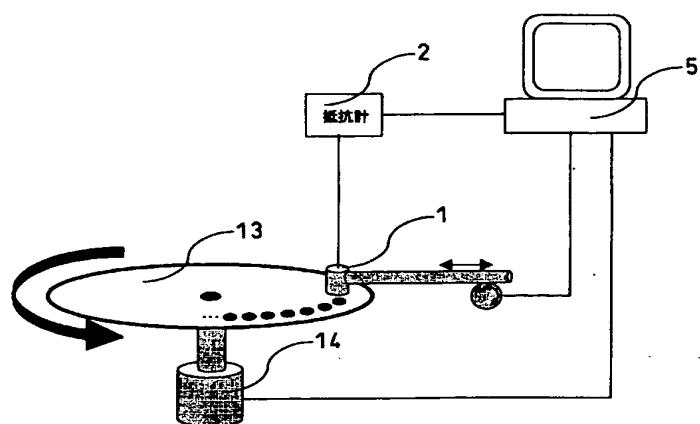
【図3】



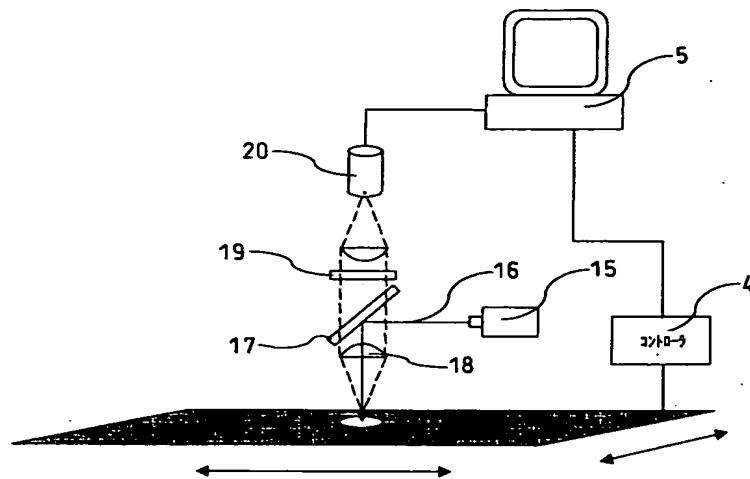
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(72)発明者 立花 光廣

神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地  
日立ソフトウェアエンジニアリング株式会  
社内

(72)発明者 水野 克也

神奈川県横浜市中区尾上町6丁目81番地  
日立ソフトウェアエンジニアリング株式会  
社内

Fターム(参考) 4B029 AA07 AA23 FA15

This Page Blank (uspto)